

# Możliwości opóźniania procesów starzenia się skóry z wykorzystaniem wybranych substancji leczniczych

Gabriela Osika, Anna Wesołowska

Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Zakład Farmacji Klinicznej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: a.wesolowska@uj.edu.pl

## Wprowadzenie

Starzenie się jest procesem związanym z zachodzeniem wielu nieestetycznych zmian w wyglądzie zewnętrznym i funkcjonowaniu komórek skóry. Skóra człowieka stanowi największy organ organizmu, a jej powierzchnia u dorosłego człowieka waha się w granicach od 1,5 do 2 m<sup>2</sup>. Jej grubość wynosi od 0,5 do 4 mm i zależy od poszczególnych okolic ciała, czynników środowiska zewnętrznego oraz uszkodzeń mechanicznych. Masa skóry oraz należącej do niej tkanki podskórnej wynosi od 18 do 20 kg przy prawidłowym wskaźniku masy ciała [1, 2].

## Starzenie się skóry

Patogeneza starzenia się skóry jest procesem wielopoziomowym. Wyróżnia się wiele czynników, które umożliwiają podział procesu starzenia na poszczególne rodzaje. Czynniki endogenne odpowiedzialne są za tzw. wewnątrzpochodne starzenie się skóry, natomiast czynniki egzogenne – za starzenie zewnątrzpochodne. W starzeniu wewnątrzpochodnym głównymi czynnikami odpowiedzialnymi są wiek i profil genetyczny warunkujące szybkość zachodzenia niekorzystnych zmian w wyglądzie skóry. Do czynników warunkujących starzenie zewnątrzpochodne zalicza się m.in. warunki klimatyczne, sposób odżywiania, rodzaj i sposób wykonywanej pracy, palenie tytoniu i stosowanie używek (np. alkohol, środki psychodeliczne) oraz nadmierna ekspozycja skóry na promieniowanie ultrafioletowe (UV). Innym rodzajem starzenia się skóry, jest starzenie mimiczne. Zmarszczki te pojawiają się najwcześniej i są wynikiem powtarzających się na naszej twarzy, miliony

## Possibilities of delaying skin aging processes with the use of selected medicinal substances

Aging is a process associated with the occurrence of many unsightly changes in the external appearance and functioning of the skin. It is a process that can affect the quality of life and self-acceptance. Among the many substances showing a beneficial action delaying skin aging processes, the most effective action have compounds such as botulinum toxin, hyaluronic acid, organic acids, peptides, and vitamins A, E and C. In addition, plant stem cells are used to delay physiological processes of skin aging. These substances are used to reduce and filling wrinkles with different etiology of formation. Botulinum toxin is a remedy for mimic wrinkles, while hyaluronic acid and organic acids – for wrinkles caused by photo-aging. Biomimetic peptides which are an alternative to botulinum toxin, effectively smoothen mimic wrinkles and prevent the formation of new ones. Plant stem cells stimulate organism cells to faster regeneration and provide proper skin hydration. Thanks to easy penetration through epidermal layers, they stimulate collagen fibers and increase elasticity in the dermis. Vitamins A, E and C are substances that evoke visible rejuvenating and anti-aging effects mostly related to photodamage.

**Keywords:** skin aging, anti-aging substances, botulinum toxin, hyaluronic acid, antioxidant vitamins.

© Farm Pol, 2019, 75(7): 369–376

razy w ciągu życia, uśmiechów, grymasów, gestów, które nadają jej wyglądowi charakter, a także są narzędziem w komunikowaniu się z otoczeniem oraz okazywaniu uczuć i nastrojów. W początkowym jego etapie tworzą się lekko zarysowane zmarszczki w wyniku skurczu mięśni mimicznych twarzy, które wraz z wiekiem i częstotścią skurczów ulegają pogłębieniu i utrwaleniu (tzw. miostarzenie) [1, 3, 4, 5].

## Starzenie wewnątrzpochodne

Jest właściwym procesem starzenia się skóry, na który nie ma bezpośredniego panaceum opóźniającego ten proces. Podzielono je na starzenie chronologiczne (związane z wiekiem tzw. chro-nostarzenie) oraz starzenie menopauzalne (hormonalne). Początkowy proces zaczyna się około 25 roku życia, a obraz kliniczny skóry nie posiada widocznych zmian. Starzenie chronologiczne przebiega z różną szybkością i zależy od cech indywidualnych, w tym dziedzicznych [6]. Charakteryzuje się zmianą w obrębie granicy skórno-naskórkowej (ang. *dermal-epidermal junction*, DEJ). W starzeniu tym dochodzi do spadku ilości naturalnie występującego kwasu hialuronowego (ang. *hyaluronic acid*, HA), odpowiedzialnego za prawidłowe nawodnienie, a wraz z włóknami kolagenowymi i elastyną – za fizyczny, prawidłowy wygląd i kształt skóry twarzy. Zgodnie z upływem lat, następuje degradacja i zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, szczególnie w okolicy twarzy, dekoltu oraz grzbietowych części dłoni [6, 7].

## Starzenie zewnątrzpochodne

Jest starzeniem niefizjologicznym. Uznawane jest za przedwczesny proces starzenia się skóry, związany z czynnikami zewnętrznymi wymienionymi powyżej. Spośród nich największe znaczenie i odpowiedzialność za procesy starzenia się skóry przypisuje się ekspozycji skóry na promieniowanie UV. Czynnikiem ten, przenikający do tkanki łącznej, odpowiada za 80% zmian, w szczególności na partiach ciała najbardziej narażonych na ekspozycję takich jak twarz, dekolt i dłonie. Dodatkowo, odpowiada on za powstawanie wolnych rodników tlenowych oraz licznych, posłonecznych procesów toksycznych i alergicznych w skórze. W wyniku działania promieniowania UV zachodzi wiele procesów komórkowych, takich jak formowanie komórek oparzeniowych, kancerogeneza oraz proces niszczący włókna kolagenowe (kolagenaza) [8, 9]. Foto-starzenie skóry (ang. *photoaging*) to najbardziej szkodliwe i niebezpieczne starzenie dla komórek skóry. Objawia się w postaci szybko pogłębiających się zmarszczek i bruzd, towarzyszy mu szorstkość (hiperkeratoza) skóry oraz widocznie poszerzone ujścia gruczołów łojowych. Ponadto, procesy gojenia przebiegają znacznie wolniej, a naczynia krwionośne pękają, tworząc widoczne teleangiektazje. Nieprawidłowe rozmieszczenie melanocytów przyczynia się do powstawania piegów, plam starczych oraz odbarwień skóry (hipopigmentacji). W starzeniu posłonecznym charakterystycznym objawem jest elastoz (ang. *actinic elastosis*). Polega ona na zbyt dużym nagromadzeniu się nieprawidłowo

zmienionych włókien elastycznych, które w obrazie klinicznym tworzą głębokie bruzdy o romboidalnych ułożeniach.

Kolejnym, istotnym czynnikiem wpływającym na procesy zewnątrzpochodnego starzenia się skóry jest dym tytoniowy. Osoby narażone na częsty kontakt z dymem tytoniowym charakteryzują się szarym kolorytem z licznymi zmarszczkami oraz przebarwieniami na całej powierzchni skóry twarzy. Dodatkową cechą starzenia się skóry z udziałem nikotyny są pionowe zmarszczki wokół ust, wynikające z częstej pracy mięśnia okrężnego ust [9, 10, 11].

## Miostarzenie

Powtarzające się skurcze mięśni mimicznych, wynikające z naturalnej ekspresji twarzy, powodują „stres mechaniczny” włókien kolagenowych i elastynowych. Wywołane skurczami naprężenia przenoszone są również na komórki skóry właściwej, produkujące włókna podporowe – kolagen i elastynę, czyli fibroblasty. Przewlekłe powtarzalne naprężenia powodują przetrwały skurcz i zmiany fizjologiczne, w wyniku których powstają tzw. miofibroblasty, wydzielające białka kurczliwe – aktynę i miozynę. Białka kurczliwe odpowiadają za powstawanie i pogłębianie zmarszczki mimicznej, zazwyczaj ułożonej prostopadle do kierunku skurczu mięśnia, który ją wywołał. Intensywna mimika twarzy wraz z upływem czasu skutkuje pojawieniem się zmarszczek mimicznych o różnym stopniu głębokości.

## Substancje lecznicze wykorzystywane w celu opóźniania procesów starzenia

### Toksyna botulinowa (ang. *botulinum toxin*, BTX)

Jest substancją leczniczą wykazującą dużą skuteczność przeciwstarzeniową w wyniku okresowego i miejscowego stosowania, wywołującego paraliż mięśni twarzy. To neurotoksyna wytworzona przez beztlenowe bakterie Gram-dodatnie zwane pałeczkami jadu kielbasianego (*Clostridium botulinum*). Działanie przeciwstarzeniowe BTX polega na blokowaniu uwalniania acetylocholino w połączeniach nerwowo-mięśniowych. Następuje wówczas przerwanie odbierania i przekazywania impulsów w cholinergicznym układzie obwodowym, odpowiadających za skurcz mięśni [12, 13]. To z kolei powoduje rozluźnienie mięśni mimicznych i wygładzenie skóry. Zmarszczki zanikają, wyraz twarzy staje się łagodniejszy, a ogólna mimika nie zmienia się. Do likwidacji zmarszczek mimicznych stosowana jest BTX typu A, która w odpowiednio dobranej dawce wstrzykiwana jest do wybranych mięśni

twarży. Jej działanie blokujące skurcze mięśni pojawia się po kilku dniach od podania i występuje tylko w miejscu iniekcji. Efekty zabiegowe widoczne są nawet do 6–8 miesięcy. Do najczęstszych miejsc iniekcji z wykorzystaniem BTX należą: czoło, okolice oczu i ust, czyli odpowiednio zmarszczki między brwiami (tzw. „lwia zmarszczka”) i poprzeczne czoła, zmarszczki wokół oczu (tzw. „kurze łapki”) i zmarszczki „palacza”. BTX stanowi substancję efektywnie usuwającą zarówno zmarszczki mimiczne, jak i nadmierne, wprawiające pacjenta w dyskomfort, skurcze mięśniowe. Ponadto, po jej zastosowaniu można uzyskać efekt uniesienia powieki górnej wraz z łukiem brwiowym [12, 13, 14].

### **Kwas hialuronowy (HA)**

Jest polisacharydem zbudowanym z powtarzających się jednostek disacharydów. W skład jednostki disacharydu wchodzi kwas D-glukuronowy i N-acetyloglukozamina połączone na przemian wiązaniami  $\beta$ -1,3- i  $\beta$ -1,4-glikozydowymi. HA występuje jako biopolimer o zróżnicowanej masie cząsteczkowej. W zależności od miejsca występowania i funkcji biologicznych wielkość cząsteczki HA mieści się w zakresie 104–107 Da. W organizmie ludzkim HA występuje w postaci soli sodowej, głównie w skórze, w ciałku szklistym oka oraz w płynie limfatycznym. Jego cechy takie jak higroskopijność, biokompatybilność, elastyczność i sprężystość zapewniają mu szeroki zakres funkcji biologicznych i zastosowania [15]. Odpowiednie stężenie HA w skórze zapewnia jej naturalną prewencję przed powstawaniem zmarszczek oraz spadkiem nawodnienia w wyniku starzenia się. W okresie, gdy ilość HA w skórze zmniejsza się zastosowanie mają preparaty w postaci żelu z usieciowanym HA, który wiąże się w skórze i wypełnia zmarszczki. Preparaty zawierające kwas nieusieciowany nawilżają skórę, nie wiążąc się. HA jest substancją widocznie opóźniającą procesy starzenia się i wygładzającą zmarszczki. W celu odmłodzenia skóry podawany jest śródskórnie jako wypełniacz tkankowy lub preparat stosowany w mezoterapii igłowej. Miejscowo aplikowany jest w formie usieciowanej jako główny składnik ampulek i kremów do codziennej pielęgnacji skóry dojrzałej, potrzebującej nawodnienia, zwłaszcza w celu wypełnienia zmarszczek i fałd, przywrócenia odpowiedniej gęstości skórze oraz jej rewitalizacji i głębokiego nawilżenia. Celem wstrzyknięcia usieciowanego HA jest spłycenie zmarszczek oraz uzyskanie efektu tzw. „miękkiego liftingu”. Preparaty używane do śródskórnych iniekcji mają postać bezbarwnego żelu zawierającego HA, a jego cząsteczki działają jak budulec tkanek. Wypełniają ubytki tkanki podskórnej oraz nadają młodzieńczy wygląd twarzy.

HA jest używany do likwidacji płytkich zmarszczek wokół oczu i ust, wypełnianiu głębokich bruzd oraz utraconej objętości także u osób starszych oraz mężczyzn. Preparaty pielęgnacyjne zawierają różny rozmiar cząsteczek kwasu. HA wysokocząsteczkowy kumuluje się na powierzchni naskórka, gdzie wiąże wodę oraz zapobiega jej nadmiernej utracie. Dodatkowo korzystnie wpływa na elastyczność i gładkość skóry oraz wykazuje działanie łagodzące, przyspieszające gojenie, przeciwświądowe oraz regeneracyjne. HA zamknięty w liposomach penetruje głębiej i dociera do warstw skóry właściwej. Zaletą kosmetyków z HA jest fakt, że mogą być stosowane zimą bez ryzyka wywołania teleangiectazji. Ponadto, ta substancja lecznicza pełni funkcję naturalnego filtra, chroniąc warstwę rogową naskórka przed wnikaniem szkodliwych substancji i bakterii [12, 16].

### **Kwasy organiczne**

Są to substancje skutecznie przeciwdziałające objawom starzenia się skóry. Ich działanie polega na osłabieniu połączeń jonowych między komórkami naskórka (keranocytami), a następnie stopniowym ich odrywaniu się od jego powierzchniowej warstwy rogowej. W wyniku ich działania proces regeneracji skóry ulega pobudzeniu, a synteza fibroblastów zwiększa się, co skutkuje produkcją nowych włókien kolagenowych i elastycznych. Eksfoliacja chemiczna z wykorzystaniem kwasów organicznych, czyli wieloetapowe złuszczenie poszczególnych warstw naskórka i skóry właściwej, zwiększa ilość mukopolisacharydów w komórkach, poprawia elastyczność oraz stopień nawilżenia skóry. Kwasy organiczne przyczyniają się do jej naturalnego efektu odmłodzenia oraz opóźniają procesy starzenia się skóry. Kwasy organiczne stosowane m.in. w celu opóźniania starzenia się skóry są wykorzystywane w peelingach chemicznych. Działanie peelingów chemicznych pozwala uregulować procesy rogowacenia oraz spadku liczby martwych komórek na powierzchni naskórka. Efektem działania kwasów organicznych jest delikatna i gładka skóra [17, 18].

Do substancji leczniczych, stosowanych w peelingach chemicznych zalicza się hydroksykwasy. Ze względu na budowę chemiczną hydroksykwasu dzieli się na alfa-, beta- i poli-hydroksykwasy.

Alfa-hydroksykwasy (AHA) stanowią grupę kwasów owocowych, pozyskiwanych ze źródeł naturalnych, takich jak owoce, trzcina cukrowa, lub na drodze syntezy chemicznej. Do kwasów grupy AHA należą m.in. kwas glikolowy, kwas migdałowy, kwas mlekowy, kwas pirogronowy, kwas winowy, kwas jabłkowy i kwas cytrynowy. Szczególnym zainteresowaniem i widocznym działaniem

cieszy się kwas glikolowy, kwas pirogronowy, kwas mlekowy oraz kwas migdałowy. Wykazują one widoczne efekty odmładzające i stymulujące skórę, a także rozjaśniają przebarwienia skórne [17, 18, 19]. Dodatkowo, kwas migdałowy jest substancją odpowiednią do stosowania dla skóry wrażliwej, ponieważ w swojej budowie posiada dużą cząsteczkę, która nie powoduje silnego podrażnienia skóry. Kwas L-polimlekowy (ang. *poly-L-lactic acid*, PLLA) jest syntetycznym polimerem kwasu mlekowego, który zaliczany jest do grupy AHA. Ulega wchłanianiu i wolnej biodegradacji oraz stanowi wypełniacz tkankowy stosowany w celu wypełnienia objętościowego. Zastosowano go również do produkcji wchłanianych nici chirurgicznych, implantów tankowych oraz wyrobów stomatologicznych (implanty i protezy). W wyniku obserwacji dobrej efektywności i bezpieczeństwa PLLA, z czasem pojawiły się próby wykorzystania go w medycynie estetycznej. PLLA stosowany jest do korygowania różnego rodzaju ubytków i zagłębień skóry bowiem redukuje głębokie bruzdy, fałdy i tkanki zbliznowaciale oraz wypełnia ubytki tkanki tłuszczowej. Ponadto, przynosi zadowalające efekty w poprawie jakości i gęstości skóry. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) w 2004 r. zatwierdziła PLLA jako wypełniacz objętościowy i modelujący skórę twarzy u pacjentów z HIV, którzy w trakcie terapii przeciwwirusowej tracą znaczne ilości tkanki tłuszczowej. W roku 2009 PLLA został dopuszczony przez FDA do terapii estetycznych i zwiększających objętość skóry. Mechanizm działania PLLA opiera się na obronnej reakcji organizmu, drażnieniu i stymulacji jego komórek, w wyniku czego następuje proces zwiększania syntezy fibroblastów i wytworzenia endogennego kolagenu skóry w miejscu wstrzyknięcia preparatu. Wzrost produkcji kolagenu oznacza stopniową syntezę włókien kolagenowych, które stanowią „rusztowanie” skóry, a tym samym powodują zwiększenie napięcia i objętości, szczególnie widoczne na skórze twarzy [15].

Dodatkową zaletą PLLA jest poprawa jędrności i grubości skóry. Substancja, która zastępuje tkankę tłuszczową, przyczynia się do remodelingu kości oraz odmładza skórę we wszystkich jej warstwach, zyskała miano preparatu o dwutorowym działaniu. Iniekcje PLLA sięgają głębokich warstw skóry właściwej oraz tkanki podskórnej. Zabieg z wykorzystaniem PLLA nie wymaga wcześniejszego wykonania testów alergicznych, ponieważ jest on dobrze tolerowany przez organizm. Miejsca wstrzyknięcia preparatu to najczęściej zapadnięte okolice jarzmowe, bruzdy policzkowe i nosowo-wargowe, zmarszczki „marionetki” (bruzdy grawitacyjne biegnące od kącików ust ku dołowi, aż do brody), zaburzony owal twarzy, a także pozbawione

jędrności ramiona, uda i okolice brzucha. Iniekcje PLLA przynoszą widoczne efekty w redukcji cellulitu, rozstępów oraz blizn potrądzikowych [12, 21].

Do grupy beta-hydroksykwasów zalicza się kwas salicylowy, który jest naturalnie pozyskiwany z kory wierzby. Stanowi on podstawę w zabiegach likwidujących trądzik o różnym stopniu nasilenia. Wykazuje działanie przeciwbakteryjne, keratolityczne, ściągające i głęboko oczyszczające zaczerwienione ujścia gruczołów łojowych. Dodatkowo działa ściągająco i antyseptycznie. Dedykowany jest dla skóry z uszkodzeniami posłonecznymi w celu likwidacji złożeń martwego naskórka i rozszerzonych ujść gruczołów łojowych.

Poli-hydroksykwasy stanowią grupę kwasów nowej generacji. Głównym przedstawicielem jest kwas laktobionowy, który delikatnie i powierzchownie złuszcza martwe komórki naskórka. Ponadto, działa rozjaśniająco oraz wygładza strukturę skóry. Korzystnie wpływa na funkcje ochronne bariery skórnej, wzmacnia ją oraz zapobiega transepidermalnej utracie wody. Stanowi efektywną substancję wpływającą na wzrost syntezy kolagenu i gęstość skóry. Kwas laktobionowy opóźnia procesy starzenia, spłyca drobne zmarszczki oraz zapobiega tworzeniu się teleangiektazji. Dodatkowo wykorzystywany jest w terapiach u osób z suchą i wrażliwą skórą oraz z atopowym i łojotokowym zapaleniem skóry.

### **Związki o budowie peptydowej**

Wraz z upływającym czasem liczba peptydów i białek w organizmie ulega zmniejszeniu, co skutkuje słabszymi i zaburzonymi procesami naprawczymi komórek. Peptydy to struktury opóźniające starzenie się skóry, których mechanizm działania polega na pobudzaniu procesów endogennych komórek. Następuje wzrost syntezy fibroblastów, kolagenu i elastyny, odpowiedzialnych za powstawanie włókien podporowych skóry. Ze względu na ich zróżnicowany mechanizm działania peptydy dzieli się na rozkurczające, transportujące i sygnałowe [17, 20]. Najefektywniejszy wpływ na opóźnianie procesów starzenia się skóry mają peptydy rozkurczające, które stanowią bezpieczną alternatywę dla zabiegów z użyciem BTX. Zalicza się do nich opatentowany acetyloheksapeptyd-3, który jest syntetycznym peptydem biomimetycznym. Stanowi substrat BTX o łańcuchu składającym się z 6 aminokwasów w sekwencji Ac-Glu-Glu-Met-Gln-Arg-Arg-NH<sub>2</sub>. W wyniku jego działania dochodzi do chwilowej blokady impulsów nerwowych w okolicy płytki nerwowo-mięśniowej, a następnie do obniżenia częstotliwości i intensywności skurczów danego mięśnia twarzy. Peptyd jest skuteczną substancją spływającą drobne zmarszczki, a także spowalniającą proces powstawania nowych



zmarszczek mimicznych. To efektywna i nietoksyczna substancja, której aplikacja zewnętrzna pozbawiona jest ryzyka związanego z iniekcją BTX. Stanowi też składnik wielu preparatów przeznaczonych do mezoterapii mikroigłowej [17, 22, 23].

Peptydy transportujące tworzą kompleksy z jonami miedzi i uczestniczą w ważnych procesach enzymatycznych, które prowadzą do neutralizacji wolnych rodników oraz produkcji kolagenu. Natomiast peptydy sygnałowe stymulują fibroblasty do produkcji włókien kolagenowych. Peptydy wpływające na produkcję włókien podporowych skóry są składnikami wielu kremów przeciwstarzeniowych. Przy regularnym stosowaniu pozwalają na wzrost elastyczności i jędrności skóry oraz redukcję drobnych zmarszczek i wygładzenie głębszych bruzd [17, 20].

Czynniki wzrostu komórek stanowią związki o budowie polipeptydowej, których działanie polega na stymulacji komórek do podziałów, wzrostu i różnicowania. Wydzielane są przez określony rodzaj komórek organizmu. W momencie gdy dany czynnik wzrostu połączy się z odpowiednim dla niego receptorem, następuje zapoczątkowanie szlaku sygnalizacji wewnątrzkomórkowej oraz wytworzenie mediatorów przekazujących sygnał. Czynniki wzrostu nie przenikają do wnętrza komórki, a jedynie stymulują procesy zachodzące w komórkach docelowych, co sprawia, że po ich zastosowaniu nie zachodzą niekorzystne działania mutagenne [20]. Czynniki wzrostu wykorzystywane w preparatach kosmetycznych to np. skórný czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF), podstawowy czynnik wzrostu (ang. *basic fibroblast growth factor*, b-FGF), czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (z ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin-like growth factor 1*, IGF-1). Te czynniki oraz związki peptydowe, zamknięte np. w liposomach, wnikają głęboko do warstw skóry właściwej, stymulując ją i pobudzając do produkcji kolagenu. Są wykorzystywane w nowatorskich terapiach przeciwstarzeniowych, które aktywują naturalne mechanizmy naprawiające i regenerujące organizm [20].

### **Roślinne komórki macierzyste**

Komórki macierzyste stanowią struktury wszystkich organizmów ludzkich, zwierzęcych i roślinnych, których podziały są nieograniczone i trwają do końca życia. Komórki macierzyste posiadają umiejętność różnicowania się oraz wpływają na czynniki wzrostu i naprawy uszkodzonych tkanek. Stanowią początek dla różnych typów komórek, a tym samym odpowiadają za ich regenerację. Cechuje je m.in. wydłużony cykl komórkowy z niższą dynamiką podziałów, możliwość samoodnowy

oraz umiejętność wchodzenia w stan uśpienia metabolicznego. Komórki macierzyste zostały podzielone na:

- totipotencjalne – możliwość przekształcenia się w każdą komórkę organizmu oraz struktur pozazarodkowych,
- pluripotencjalne – możliwość różnicowania się w każdy typ komórek somatycznych z wyjątkiem komórek struktur pozazarodkowych,
- multipotencjalne – możliwość różnicowania się do kilku różnych typów komórek o podobnych właściwościach i pochodzeniu embrionalnym,
- unipotencjalne – możliwość różnicowania się tylko do jednego typu komórek (np. keratynocyty w naskórku).

Komórki macierzyste przyczyniając się do poprawy napięcia i elastyczności skóry, spłycenia drobnych zmarszczek oraz wzrostu nawilżenia skóry są ważnymi składnikami preparatów mających zastosowanie w kuracjach przeciwstarzeniowych, umożliwiając zachowanie młodszego wyglądu skóry. Preparaty kosmetyczne nie zawierają w swoim składzie żywych roślinnych komórek macierzystych, ponieważ z powodu niezgodności gatunkowej nie miałyby one prawa zregenerować ludzkiej tkanki naskórkowej. Pod nazwą „roślinne komórki macierzyste” kosmetyki zawierają ekstrakty komórek, którym zawdzięcza się wspomagające działanie na skórę, dzięki zawartości cennych produktów metabolizmu komórek roślinnych, takich jak białka, lipidy, węglowodany, polifenole o działaniu antyoksydacyjnym, a także hormony roślinne. Te naturalne substancje chemiczne usprawniają procesy zachodzące w komórkach skóry i opóźniają jej procesy starzenia się. Substancje te stymulują do podziałów ludzkie komórki macierzyste naskórka oraz skóry właściwej, poprawiają ich vitalność i kondycję oraz wspomagają produkcję kolagenu w skórze właściwej. Dodatkowo regulują aktywność genów i funkcje komórek naskórka, co objawia się wzrostem elastyczności skóry, poprawą jej kolorytu, wygładzeniem i spłyceniem zmarszczek [20, 23, 24].

Rośliny, z których pozyskuje się komórki macierzyste do hodowli *in vitro*, dobierane są w sposób przemyślany. Muszą charakteryzować się odpornością na trudne warunki środowiskowe, często zasiedlają miejsca trudne do wzrostu albo wykazują zwiększoną odporność na czas ich przechowywania. Dzięki takim warunkom wybrane rośliny wykształcają zdolność syntezy cennych substancji w celach obronnych, pozwalających przetrwać im niekorzystne warunki. Przykładem takiej rośliny jest drzewo arganowe (*Argania spinosa*) występujące jedynie w południowo-zachodniej części Maroka, będące gatunkiem rzadkim i bardzo odpornym. Drzewo arganowe znane jest przede wszystkim

z cennego oleju pozyskiwanego z nasion owoców. Inne przykłady roślin, z których pozyskuje się ekstrakty komórek macierzystych to: jabłoni, wąkrota azjatycka, jeżówka wąskolistna, mikołajek nadmorski, gardenia, szarotka alpejska, winogrono, pomidor.

### Witamina A i jej pochodne

Witamina A to grupa związków organicznych obejmująca retinol, retinal, octan i palmitynian retinolu oraz kwas retinowy. Retinol wykazuje pełną aktywność i jest formą alkoholową witaminy A. Retinal jest formą aldehydową, kwas retinowy formą kwasową, a octan i palmitynian – pochodnymi estrowymi retinolu. Aktywne działanie witaminy A wykazuje również związek zwany  $\beta$ -karotenem, który stanowi prowitaminę A i jest związkiem pełniącym funkcje antyoksydacyjne oraz ochronne przed negatywnym wpływem promieniowania UV

Retinoidy głęboko penetrują do warstw rogowych naskórka. W przypadku skóry właściwej i tkanki podskórnej wnikanie retinoidów jest znacznie słabsze. Witamina A i jej pochodne wpływają na przyspieszenie odnowy komórek naskórka oraz normalizują procesy różnicowania się keratynocytów, regulują syntezę białek i wyrównanie metabolizmu komórkowego. Retinoidy są odpowiedzialne zarówno za namnażanie komórek w warstwie podstawnej naskórka, jak i za ich złuszczenie w warstwie rogowej. W wyniku miejscowego działania witaminy A dochodzi do poprawy naturalnej funkcji ochronnej naskórka oraz odczuwalnego zmniejszenia utraty wody. Ponadto, retinoidy przyczyniają się do lepszego namnażania fibroblastów w warstwach skóry właściwej, co prowadzi do zwiększenia syntezy kolagenu i elastyny. Wzrost liczby i przyspieszenie metabolizmu fibroblastów korzystnie wpływa na tkankę łączną w skórze właściwej oraz poprawę napięcia i nawilżenia skóry. Retinoidy nie tylko zwiększają produkcję włókien kolagenowych, ale dodatkowo zabezpieczają je przed degradacją. Zwiększają ukrwienie skóry wraz z nowo powstałymi naczynkami w warstwie brodawkowatej skóry właściwej [25, 26, 27, 28].

Witamina A i jej pochodne stanowią składniki preparatów opóźniających starzenie się skóry. Najczęściej dodawaną formą witaminy A jest retinol, który złuszcza martwe komórki naskórka, uelastycznia i wyrównuje koloryt skóry. Ponadto, preparaty z wysoką zawartością retinolu, stosowane systematycznie, likwidują drobne zmarszczki, wygładzają strukturę skóry oraz pobudzają fibroblasty do tworzenia kolagenu. Retinol zastosowany w niskiej dawce 0,1% zwiększa proliferację komórek naskórka, wzmacnia barierę skórno-naskórkową oraz odmładza skórę na wszystkich poziomach.

Preparaty pielęgnacyjne z  $\beta$ -karotenem, stosowane zewnętrznie, wykazują zdolność penetracji tego związku w głąb naskórka oraz późniejsze jego przekształcenie do palmitynianu retinolu.

Innowacją w preparatach odmładzających stały się nowe pochodne witaminy A, tj. ester kwasu all-transretinowego i all-transretinolu oraz galusan retinolu, które wykazują większą skuteczność niż retinol, a słabsze działanie drażniące niż kwas retinowy. Najkorzystniejsze działanie anti-aging wykazują retinoidy III generacji, które podczas półrocznego stosowania przynoszą zauważalny i długotrwały efekt wygładzający zmarszczki oraz likwidujący defekty skórne wywołane nadmierną ekspozycją skóry na promieniowanie UV. Niewłaściwy dobór dawki czy preparatów z witaminą A i jej pochodnymi może wywołać silne działanie drażniące skórę wraz z nadmierną suchością skóry i błon śluzowych, dlatego stosowanie ich powinno odbywać się pod kontrolą specjalistów [27, 28, 29].

### Witamina E

Jest organiczną mieszaniną związków, rozpuszczalną w tłuszczach, którą określa się potocznie nazwą „witamina młodości”. W jej skład wchodzi m.in. dwie grupy związków – tokoferole (T) i tokotrienole (T3). Obie grupy związków posiadają dwupierścieniowy szkielet 6-hydroksychromanu oraz łańcuch boczny składający się z trzech jednostek izoprenowych. Wyróżnia się osiem odmian izomerycznych witaminy E: alfa, beta, gamma, delta, epsilon, zeta, eta i theta. Najaktywniejszą z odmian izomerycznych jest odmiana alfa tworząca alfa-tokoferol. Wyniki licznych badań potwierdzają ochronne działanie witaminy E na organizm ludzki wobec negatywnych czynników środowiska zewnętrznego, tj. chemikalia, zanieczyszczenia powietrza i promieniowanie UV [29, 30]. Główny mechanizm działania witaminy E opiera się na reakcjach zwalczających wolne rodniki tlenowe. Następuje wytworzenie mało reaktywnych rodników tokoferolowych. Ponadto, witamina E chroni nienasycone kwasy tłuszczowe przed reakcją utleniania oraz przerywa peroksydację lipidów opartą na reakcji łańcuchowej. Silne działanie antyoksydacyjne oznacza spowolnienie procesów starzenia się organizmu i skóry [29, 30, 31, 32]. Witamina E głęboko penetruje przez warstwy naskórka oraz posiada zdolność wbudowywania się w cement międzykomórkowy, zapewniając odżywienie i wzrost elastyczności skóry oraz redukcję stanów zapalnych o różnej etiologii. Tokoferole są związkami wykazującymi działanie kojące, nawilżające, likwidujące obrzęki i uelastyczniające skórę. Korzystnie wpływają na przebudowę blizn i głębokich bruzd skórnych. Witamina E zmniejsza utratę wody z naskórka oraz tworzy barierę dla szkodliwych substancji

i mikroorganizmów. W stanach zapalnych tkanek stymuluje produkcję interleukiny oraz zmniejsza wydzielanie prostaglandyn zapalnych. Witamina E jest związkiem leczniczym skutecznie opóźniającym starzenie się skóry [29, 30].

### Witamina C

Kwas askorbinowy, czyli witamina C, stanowi niezbędną dla organizmu człowieka witaminę rozpuszczalną w wodzie, biorącą czynny udział w licznych procesach metabolicznych. Witamina C jest jednym z ważniejszych składników, które odpowiadają za prawidłową budowę i funkcjonowanie skóry. Posiada ważną właściwość, jaką jest tworzenie odwracalnego schematu utleniania i redukcji. Kwas askorbinowy chroni lipidy komórkowe przed procesem peroksydacji, który w ostateczności prowadzi do rozwijania się stanów zapalnych w narządach. Witamina C cieszy się szerokim uznaniem w prewencji przeciwstarzeniowej, a w szczególności w fotostarzeniu się skóry. Zewnętrzna aplikacja kwasu askorbinowego zarówno podczas zabiegów profesjonalnych, jak i domowej pielęgnacji skóry odgrywa znaczącą rolę w procesach regeneracji. Związek ten wykazuje silną stymulację fibroblastów, niezbędnych do produkcji kolagenu. Ze względu na działanie rozjaśniające, witamina C polecana jest po zabiegach laserowych, peelingach chemicznych oraz zabiegach z użyciem fal radiowych. Stosowanie preparatów z witaminą C ma zabezpieczać skórę przed pojawieniem się dysfunkcji skórnych, które upośledzają jej wielokierunkowe funkcjonowanie [33, 34].

### Podsumowanie

Starzenie się jest procesem związanym z zachowaniem wielu nieestetycznych zmian w wyglądzie zewnętrznym i funkcjonowaniu skóry. To proces, który może wpływać na obniżenie jakości życia i samoakceptację. Dzisiejsza wiedza oraz prawidłowo wykwalifikowani specjaliści pomagają w znacznym opóźnieniu procesów starzenia się skóry. Poprzez odpowiedni dobór substancji leczniczych, stosowanych podczas profesjonalnych zabiegów oraz domowej pielęgnacji, możliwe jest uzyskanie skutecznego działania przeciwstarzeniowego. Innowacyjne preparaty, oparte na aktywnie działających substancjach, stanowią profesjonalną pomoc w walce z początkowymi, jak i zaawansowanymi, objawami starzenia się skóry. Prawidłowo stosowane substancje opóźniające procesy starzenia się skóry posiadają odpowiednie badania pod kątem skuteczności działania oraz braku toksycznego wpływu na organizm ludzki. Umożliwiają pobudzenie naturalnych procesów naprawczych i metabolicznych komórek skóry. Odpowiednio dobrane

substancje lecznicze pomagają w zachowaniu młodego i zdrowego wyglądu skóry, korzystnie wpływając na poprawę jakości życia i wzajemne relacje jednostki w społeczeństwie.

Do najbardziej efektywnych substancji opóźniających starzenie się skóry zalicza się m.in. BTX, HA, kwasy organiczne, peptydy oraz witaminy o działaniu antyoksydacyjnym. Wybrane substancje lecznicze znacząco opóźniają procesy związane ze starzeniem się skóry. BTX w wyniku miejscowego paraliżu mięśni twarzy zapobiega powstawaniu i utrwalaniu się zmarszczek mimicznych. HA, należący do glikozaminoglikanów, wypełnia zmarszczki, utrzymuje prawidłowe nawodnienie skóry oraz chroni przed zanieczyszczeniami środowiska zewnętrznego. Regularna aplikacja HA zapobiega nadmiernej utracie wody z naskórka. Substancje będące kwasami organicznymi, w wyniku działania eksfoliacyjnego, systematycznie i skutecznie usuwają martwe komórki naskórka, wygładzają oraz napinają skórę. Ponadto, wywierają korzystne działanie na metabolizm komórkowy. Acetyloheksapeptyd-3 (argirelina) o budowie peptydowej, będąca syntetycznym analogiem BTX, wykazuje bezpieczne działanie ograniczające nadmierny skurcz mięśni twarzy. Regularnie stosowana spłyca istniejące zmarszczki i opóźnia tworzenie się nowych. Roślinne komórki macierzyste to substancje łatwo penetrujące warstwę naskórka. Pobudzają syntezę włókien kolagenowych w skórze właściwej, przez co zwiększa się jej elastyczność i napięcie. Aplikowane w odpowiednich formułach widocznie poprawiają wygląd skóry dojrzałej, utrzymując jej prawidłowe nawilżenie. Witamina A i jej pochodne stanowią silne substancje stymulujące skórę na wielu poziomach. Właściwe stosowanie retinolu ujednolica strukturę skóry oraz wygładza zmarszczki. Reguluje nadmierny przyrost mas rogowych naskórka. Witaminy E i C to substancje o działaniu antyoksydacyjnym, chroniące skórę przed wolnymi rodnikami oraz stymulujące fibroblasty do produkcji kolagenu.

Regularne stosowanie odpowiednio dobranych substancji, zgodne z zaleceniami specjalistów, stanowi skuteczną i bezpieczną drogę opóźniającą procesy starzenia się skóry.

Otrzymano: 2019.08.01 · Zaakceptowano: 2019.08.12

### Piśmiennictwo

1. Wojas-Pelc A., Nastalek M., Sulowicz J.: Estrogeny a skóra – spowolnienie procesu starzenia. *Prz Menopauz* 2008, 6: 314–318.
2. Jagla D., Korzeniowska K., Pawlaczyk M.: Skóra kobiet w okresie menopauzy. *Farmacja Współ* 2012, 5: 83–87.
3. Kapuścińska M., Nowak I.: Zastosowanie fitoestrogenów w kosmetykach przeciw starzeniu się skóry. *Chemik* 2015, 69: 154–159.
4. Baumann L.: Skin ageing and its treatment. *J Pathol* 2007, 211: 241–251.
5. Zegarska E., Romańska-Gocka K., Czajkowski R., Drewa T.: Menopauzalne starzenie się skóry. *Dermatol Estet* 2009, 11: 136–139.

6. Zegarska B., Woźniak M.: Przyczyny wewnątrzpochodnego starzenia się skóry. *Gerontol Pol* 2006, 14: 153–159.
7. Błaszczyk-Kostanecka M., Wolska M.: *Dermatologia w praktyce*. Warszawa: PZWL. 2005.
8. Schober-Ratea.: The sun's damaging effects. *Dermatol Nurs* 2001, 279–286.
9. Wołowicz J., Dadej I.: Rola UVA w patologii skóry. *Post Dermatol Alergol XX* 2003, 3: 170–175.
10. Banasiak E.: Zasady pielęgnacji skóry osób narażonych na nikotynę. *Kosmetol Estet* 2015, 3: 241–248.
11. Czogała J., Goniewicz M.E., Czubek A., Gołabek K., Sobczak A.: Wpływ palenia papierosów na wygląd, starzenie się i zmiany patologiczne skóry i błon śluzowych. *Prz Lek* 2008, 65: 732–736.
12. Carruthers A., Carruthers J., Dover J., Alam M.: Toksyna botulinowa [w:] Ignaciuk A. [red] *Dermatologia kosmetyczna*. Wrocław: Urban & Partner. 2019.
13. Drożdżyńska M., Sobieraj-Garbiak I., Chlasta A., Jastrzębska M.: Toksyna botulinowa i jej zastosowanie w medycynie. *Diagn Lab* 2015, 51: 139–146.
14. Chilicka-Jasionowska K., Wróblewska I.: Toksyna botulinowa typu A – zastosowanie w medycynie estetycznej. *Puls Uczelni* 2013, 7: 34–36.
15. Dymarska M., Juros W., Janeczko T., Kostrzewa-Susłow E.: Kwas hialuronowy: budowa, właściwości i zastosowanie. *Przem Chem* 2016, 95: 814–816.
16. Olejnik A., Gościńska J., Nowak I.: Znaczenie kwasu hialuronowego w przemyśle kosmetycznym i medycynie estetycznej. *Chemik* 2012, 66: 129–135.
17. Kolaczek A.: Przegląd metod pielęgnacji skóry dojrzałej. *Kosmetol Estet* 2015, 6: 541–545.
18. Rdzanek L.: Peelingi – zastosowanie, możliwości, zagrożenia, cz. 1 – peelingi chemiczne. *Kosmetol Estet* 2013, 3: 179–184.
19. Kapuścińska A., Nowak I.: Zastosowanie kwasów organicznych w terapii trądziku i przebarwień skóry. *Post Hig Med Dośw* 2015, 69: 374–383.
20. Prombonas M., Grdeń M.: Nieinwazyjne terapie opóźniające procesy starzenia się skóry – przegląd zabiegów. *Kosmetol Estet* 2016, 4: 399–403.
21. Kępa A.: Zabiegi z zakresu medycyny estetycznej na okolice oczu – przegląd wybranych technik. Cz. II. *Kosmetol Estet* 2015, 4: 367–372.
22. Grosicki M., Latacz G., Szopa A., Cukier A., Kieć-Kononowicz K.: The study of cellular cytotoxicity of argireline® an anti-aging peptide. *Acta Biochim Pol* 2014, 1: 29–32.
23. Bajek A., Drewa T., Porosińska D., Uzarska M.: Komórki macierzyste naskórka – biologia i potencjalne zastosowanie w medycynie regeneracyjnej. Warszawa 2013.
24. Kuchnowicz E.: Komórka macierzysta fenomen natury. *LNE Nowości w Kosmetyce* 2013, 5: 28–32.
25. Marona H., Gunia A., Pękala E.: Retinoidy – rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Farm Pol* 2010, 66: 187–192.
26. Bojarowicz H., Płowicz A.: Wpływ witaminy A na kondycję skóry. *Probl Hig Epidemiol* 2010, 91: 352–356.
27. Ethan-Quan H., Wolverson S.: Systemic retinoids. W: *Comprehensive Dermatology Drug Therapy* Wolverson SE. Philadelphia: WB Saunders 2001, 269–310.
28. Bloch K., Dylewski B.: Wpływ długotrwałego stosowania preparatów zawierających witaminę A na niektóre właściwości skóry. *Homines Hominibus* 2010, 6: 43–54.
29. Czerwinka W., Puchalska D., Zarzycka-Bienias R., Lipińska M., Witek R., Habrat A., Południak S.: Zastosowanie witaminy E w kosmologii. *Kosmetol Estet* 2019, 18: 13–16.
30. Tysiąc-Miśta M., Brzoza K., Burek M., Dubiel A., Palkiewicz K., Wysznińska M., Kasperski J.: Substancje stosowane w mezoterapii igłowej. *Kosmetol Estet* 2019, 1: 97–103.
31. Zielińska A., Nowak I.: Tokoferole i tokotrienole jako witamina E. *Chemik* 2014, 7: 585–591.
32. Milanovic B.: Witamina E – co kryje świat tokoferoli? *Świat Przemysłu Farmaceutycznego* 2016, 3: 112–116.
33. Kilian-Pięta E.: Witamina C jako niezbędny składnik dla skóry człowieka oraz czynniki determinujące jej wchłanianie. *Kosmetol Estet* 2019, 1: 25–30.
34. Pullar J.M., Anitra C., Carr A.C., Vissers M.C.: The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients* 2017, 9: 863–866.